

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C07D 471/04, A61K 31/44 // (C07D 471/04, 235:00, 221:00)		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/24130
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Oktober 1994 (27.10.94)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/01218 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. April 1994 (20.04.94) (30) Prioritätsdaten: 1232/93-0 22. April 1993 (22.04.93) CH (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse, D-78467 Konstanz (DE). (72) Erfinder (für alle Bestimmungsstaaten ausser CA US): GRUNDLER, Gerhard; Meersburger Strasse 4, D-78464 Konstanz (DE). RAINER, Georg; Birnauer Strasse 23, D-78464 Konstanz (DE). OPFERKUCH, Wolfgang; Schinkelstrasse 31, D-44801 Bochum (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Säntisstrasse 7, D-78464 Konstanz (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: NEW PYRIDINIUM SALTS AND THEIR USE FOR CONTROLLING HELICOBACTER BACTERIA (54) Bezeichnung: NEUE PYRIDINIUMSALZE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEKÄMPFUNG VON HELICOBACTER-BAKTERIEN			
<div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(1)</p> </div>			
(57) Abstract <p>Compounds having formula (I), in which the substituents and symbols have the meanings given in the description, are useful for controlling helicobacter bacteria.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten und Symbole die in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, sind zur Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien geeignet.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

NEUE PYRIDINIUMSALZE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEKÄMPFUNG VON HELICOBACTER-BAKTERIEN

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Pyridiniumsalze und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung von Erkrankungen des Magens und/oder Darms eingesetzt werden sollen, die durch Helicobacter-Bakterien hervorgerufen werden.

Stand der Technik

In einer Vielzahl von europäischen Patentanmeldungen werden unterschiedlich substituierte Imidazo[1,2-a]pyridine beschrieben (so z.B. in den europäischen Patentanmeldungen 0 033 094, 0 068 378, 0 120 589, 0 204 285, 0 228 006, 0 266 890, 0 268 989 und 0 308 917), die sich zur Verhütung und Behandlung von Ulcuserkrankungen des Magens eignen sollen. Den in den genannten europäischen Patentanmeldungen offenbarten Imidazo[1,2-a]pyridinen ist gemeinsam, daß sie in 1-Position nicht substituiert sind.

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die nachfolgend beschriebenen Pyridiniumsalze, die sich von den Imidazo[1,2-a]pyridinen des Standes der Technik insbesondere durch den Substituenten in 1-Position unterscheiden, gegen Helicobacter-Bakterien wirksam sind.

Gegenstand der Erfindung sind somit die Verbindungen der Formel I (siehe beiliegendes Formelblatt), worin

R1 C_nH_{2n} -A darstellt, wobei

A Wasserstoff (H), 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl (COOH), 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl (CONH₂), Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, Phenyl, 1-4C-Alkoxy, Cyan, Carboxyl (COOH), 1-4C-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiertes Phenyl bedeutet und

n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,
R2 1-4C-Alkyl bedeutet,
R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 2-4C-Alkenyl, 2-4C-Alkynyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Amino oder Cyanmethyl bedeutet,
R4 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
R5 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,
m die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet und
 X^{\ominus} ein geeignetes Anion darstellt,
und die Salze (Betaine) der Carbonsäuren, wobei R1 nicht Methyl bedeutet, wenn R2 Methyl, R3 Cyanmethyl, m die Zahl 1 und R4 und R5 Wasserstoff (H) bedeuten.

Mit A = Wasserstoff (H) und n = 1, 2, 3 oder 4 bedeutet C_nH_{2n} -A 1-4C-Alkyl.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

1-4C-Alkylcarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Bevorzugt ist der Acetylrest.

1-4C-Alkoxy steht für einen Rest, der neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Bevorzugt ist der Methoxyrest.

1-4C-Alkoxycarbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste enthält. Bevorzugt sind der Methoxycarbonyl- und der Ethoxycarbonylrest.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

2-4C-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien der Vinyl-, der 2-Butenyl-, der 3-Butenyl- und insbesondere der Allylrest genannt.

2-4C-Alkynyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Als bevorzugter Alkynylrest sei der Propinylrest genannt.

Als geeignete Anionen X^{\ominus} kommen prinzipiell alle Anionen infrage, besonders aber solche Anionen, die in den für die Herstellung der Verbindungen I benötigten Alkylierungsmitteln R1-X ohnehin schon vorhanden sind, oder solche Anionen, die bei Wirkstoffen in Arzneimitteln üblicherweise Verwendung finden. Beispielsweise seien das Chlorid-, das Bromid-, das Jodid- und das Methylsulfation genannt.

Als Salze der Carbonsäuren kommen solche mit geeigneten Basen in Betracht, wobei durch die Deprotonierung ein Zwitterion (Betain) entsteht. Als Beispiele für basische Salze seien Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium-, Aluminium- oder Magnesiumsalze erwähnt, wobei die entsprechenden Basen bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um ein- oder mehrwertige Basen handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I, worin

R1 C_nH_{2n} -A darstellt, wobei

A Wasserstoff (H), Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, Phenyl, 1-4C-Alkoxy, Cyan, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiertes Phenyl bedeutet und

n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl, 3-4C-Alkynyl, Hydroxy-1-4C-alkyl oder Cyanmethyl bedeutet,

R4 Wasserstoff (H) bedeutet,

R5 Wasserstoff (H) bedeutet,

m die Zahl 1 oder 2 bedeutet und

X^{\ominus} ein geeignetes Anion darstellt,

wobei R1 nicht Methyl bedeutet, wenn R2 Methyl und R3 Cyanmethyl bedeutet.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen sind solche der Formel I, worin

R1 C_nH_{2n} -A darstellt, wobei

A Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Cyan, Methoxycarbonyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiertes Phenyl bedeutet und

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,

R3 Methyl, Propinyl, Hydroxymethyl oder Cyanmethyl bedeutet,

R4 Wasserstoff (H) bedeutet,

R5 Wasserstoff (H) bedeutet,

m die Zahl 1 bedeutet und

X^\ominus ein geeignetes Anion darstellt.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer Salze. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II (siehe beiliegendes Formelblatt), worin R2, R3, R4, R5 und m die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel III



umsetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

Die Umsetzung der Verbindungen II mit den Verbindungen III erfolgt in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise in geeigneten, inerten Lösungsmitteln. Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens. Die Abkürzung h steht für Stunde(n), RT für Raumtemperatur, Schmp. für Schmelzpunkt. Die in den Beispielen genannten Verbindungen und Salze dieser Verbindungen sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele

1. 1-Benzyl-8-benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Eine 50°C warme Lösung von 2 g 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin, gelöst in 40 ml wasserfreiem Aceton, wird mit 2,7 g Benzylbromid versetzt und anschließend 16 h unter Rückfluß erhitzt. Der hierbei anfallende Niederschlag wird abfiltriert und mit kaltem Aceton gewaschen. Es werden 3,5 g der Titelverbindung vom Schmp. 190-192°C erhalten.

2. 1-Benzyl-8-benzyloxy-3-cyanomethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung von Schmp. 188-190°C wird analog zu Beispiel 1 durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-3-cyanomethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Benzylbromid erhalten.

3. 8-Benzyloxy-1-(4-fluorbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 188-191°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 4-Fluorbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

4. 8-Benzyloxy-1-(4-methoxycarbonylbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmelzbereich 177-188°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 4-Brommethylbenzoesäuremethylester analog zu Beispiel 1 erhalten.

5. 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-1-phenethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 173-176°C wird durch Umsetzung 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 2-Phenethylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

6. 8-Benzyloxy-3-cyanomethyl-2-methyl-1-phenethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 202-205°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-3-cyanomethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 2-Phenethylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

7. 8-Benzyloxy-2-methyl-1-phenethyl-3-(2-propinyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmelzbereich 142-150°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2-methyl-3-(2-propinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin mit 2-Phenethylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

8. 1-Benzyl-8-benzyloxy-2-methyl-3-(2-propinyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 190-192°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2-methyl-3-(2-propinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin mit Benzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

9. 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-1-(4-methylbenzyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 212-215°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 4-Methylbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

10. 8-Benzyloxy-1-(3,5-difluorbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium
Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 195-196°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3,5-Difluorbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

11. 8-Benzyloxy-1-(3-trifluormethylbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyri-
dinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 187-189°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3-Trifluormethylbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

12. 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-1-(2-naphthylmethyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium
Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 195-197°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 2-Brommethylnaphthalin analog zu Beispiel 1 erhalten.

13. 8-Benzyloxy-1-(3-cyanobenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium
Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 193-195°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3-Brommethylbenzonitril analog zu Beispiel 1 erhalten.

14. 8-Benzyloxy-1-(4-chlorbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium
Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 215-217°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 4-Chlorbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

15. 8-Benzyloxy-1-(3,5-dimethylbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 205-207°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3,5-Dimethylbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

16. 8-Benzyloxy-1-(3,4-dichlorbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 199-201°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3,4-Dichlorbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

17. 8-Benzyloxy-1-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 183-186°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3,5-Bis(trifluormethyl)-benzyl-bromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

18. 8-Benzyloxy-1-(4-biphenylmethyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 145-150°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 4-Brommethylbiphenyl analog zu Beispiel 1 erhalten.

19. 8-Benzyloxy-3-cyanomethyl-1,2-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Jodid

Die Titelverbindung vom Schmp. 185-186°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-3-cyanomethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Methyljodid analog zu Beispiel 1 erhalten.

20. 8-Benzyloxy-1,2,3-trimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Jodid

Die Titelverbindung vom Schmp. 218-219°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit Methyljodid analog zu Beispiel 1 erhalten.

21. 8-Benzyloxy-3-cyanomethyl-1,2-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Methosulfat

Eine Lösung von 100 mg 8-Benzyloxy-3-cyanomethyl-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin in 3 ml trockenem Aceton wird mit 45 mg Dimethylsulfat ersetzt und bei RT 16 h gerührt. Der hierbei gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit wenig Diethylether gewaschen und getrocknet. Es werden 90 mg der Titelverbindung vom Schmp. 185-187°C erhalten.

22. 8-Benzyloxy-1-(4-trifluormethylbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 207-209°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 4-Trifluormethylbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

23. 8-Benzyloxy-1-(3,4-difluorbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 191-193°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3,4-Difluorbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

24. 8-Benzyloxy-1-(3-chlorbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 183-185°C wird analog Beispiel 23 durch Umsetzung mit 3-Chlorbenzylbromid erhalten.

25. 8-Benzyloxy-1-(4-trifluormethoxybenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 148-151°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 4-Trifluormethoxybenzylbromid erhalten.

26. 8-Benzyloxy-1-(3-trifluormethoxybenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 137-140°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 3-Trifluormethoxybenzylbromid erhalten.

27. 8-Benzyloxy-1-(3-methylbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 180-182°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 3-Methylbenzylbromid erhalten.

28. 8-Benzyloxy-1-(4-t-butylbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 200-202°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 4-t-Butylbenzylbromid erhalten.

29. 8-Benzyloxy-2-methyl-1-(3,5-dimethylbenzyl)-3-(2-propinyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 200-202°C wird durch Umsetzung von 8-Benzyl-oxy-2-methyl-3-(2-propinyl)-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3,5-Dimethylbenzylbromid analog zu Beispiel 1 erhalten.

30. 8-Benzyloxy-1-(4-cyanobenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 143-147°C wird durch Umsetzung mit 4-Cyanobenzylbromid analog zu Beispiel 23 erhalten.

31. 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-1-(2,4-dimethylbenzyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium Chlorid

Die Titelverbindung vom Schmp. 192-195°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 2,4-Dimethylbenzylchlorid erhalten.

32. 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-1-(2,5-dimethylbenzyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium Chlorid

Die Titelverbindung vom Schmp. 197-200°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 2,5-Dimethylbenzylchlorid erhalten.

33. 8-Benzyloxy-2,3-dimethyl-1-(3,5-dimethylbenzyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium Chlorid

Die Titelverbindung vom Schmp. 168-173°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 3,5-Dimethylbenzylchlorid erhalten.

34. 8-Benzyloxy-1-ethyl-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 193-195°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit Ethylbromid erhalten.

35. 8-Benzyloxy-1-n-propyl-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 206-209°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 1-Brompropan erhalten.

36. 8-Benzyloxy-1-n-butyl-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 172-174°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 1-Brombutan erhalten.

37. 2,3-Dimethyl-1-(3,5-dimethylbenzyl)-8-(2-phenethoxy)-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 198-200°C wird analog zu Beispiel 1 durch Umsetzung von 2,3-Dimethyl-8-(2-phenethoxy)-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3,5-Dimethylbenzylbromid erhalten.

38. 8-Benzyloxy-1-(3,5-dimethylbenzyl)-2-methyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 195-197°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 3,5-Dimethylbenzylbromid erhalten.

39. 8-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-1-(3,5-dimethylbenzyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 214-216°C wird analog zu Beispiel 1 durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2-ethyl-3-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3,5-Dimethylbenzylbromid erhalten.

40. 8-Benzyloxy-2-ethyl-3-hydroxymethyl-1-(3,5-dimethylbenzyl)-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 208-210°C wird analog zu Beispiel 1 durch Umsetzung von 8-Benzyloxy-2-ethyl-3-hydroxymethyl-imidazo[1,2-a]pyridin mit 3,5-Dimethylbenzylbromid erhalten.

41. 8-Benzyloxy-1-(3-methoxycarbonylbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Bromid

Die Titelverbindung vom Schmp. 150-154°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 3-Methoxycarbonylbenzylbromid erhalten.

42. 8-Benzyloxy-1-(3-methoxybenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Chlorid

Die Titelverbindung vom Schmp. 144-148°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 3-Methoxybenzylchlorid erhalten.

43. 8-Benzyloxy-1-(3,4-dimethylbenzyl)-2,3-dimethyl-imidazo[1,2-a]pyridinium Chlorid

Die Titelverbindung vom Schmp. 196-201°C wird analog zu Beispiel 23 durch Umsetzung mit 3,4-Dimethylbenzylchlorid erhalten.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die Verbindungen der Formel I, worin R1, A, n, R2, R3, R4, R5, m und X^θ die oben angegebenen Bedeutungen haben, und ihre Salze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Sie weisen insbesondere eine antiulcerogene Wirksamkeit und eine ausgeprägte Wirksamkeit gegen Helicobacter-Bakterien auf. Darüberhinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine hohe Wirkungsselektivität, das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen und eine große therapeutische Breite aus.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I und ihren Salzen gegen Helicobacter-Bakterien gestattet ihren Einsatz in der Humanmedizin als Wirkstoffe für die Behandlung von Ulcuserkrankungen sowie von Krankheiten, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Behandlung von Säugern, insbesondere Menschen, die an Ulcuserkrankungen sowie an Krankheiten erkrankt sind, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Individuum eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch verträgliche Menge einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und/oder ihrer pharmakologisch verträglichen Salze verabreicht.

Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch verträglichen Salze zur Anwendung bei der Behandlung von Ulcuserkrankungen sowie von Krankheiten, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen.

Ebenso umfaßt die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen bei der Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung von Ulcuserkrankungen sowie solcher Krankheiten eingesetzt werden, die auf Helicobacter-Bakterien beruhen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung von Ulcuserkrankungen sowie zur Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien, die eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze enthalten.

Von den Helicobacter-Stämmen, gegenüber denen sich die Verbindungen der Formel I als wirksam erweisen, sei insbesondere der Stamm Helicobacter pylori erwähnt.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die pharmakologisch wirksamen Verbindungen der Formel I und ihre Salze (=Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneimittelformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe oder Permeationspromotoren und Komplexbildner (z.B. Cyclodextrine) verwendet werden.

Die Wirkstoffe können beispielsweise parenteral (z.B. intravenös) oder insbesondere oral appliziert werden.

Im allgemeinen werden in der Humanmedizin die Wirkstoffe in einer Tagesdosis von etwa 0,5 bis 50, vorzugsweise 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht, gegebenenfalls in Form mehrerer, vorzugsweise 2 bis 6 Einzelgaben zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses verabreicht.

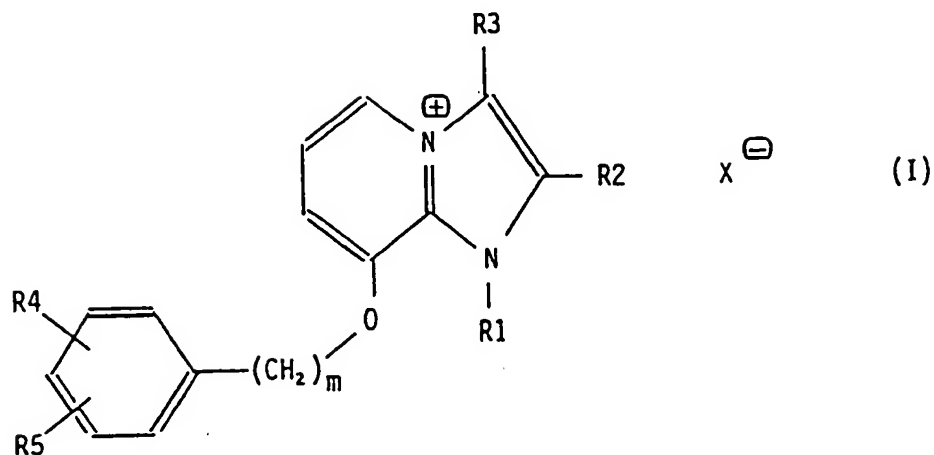
Biologische Untersuchungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden bezüglich ihrer Wirksamkeit gegenüber *Helicobacter pylori* in Anlehnung an die von Tomoyuki Iwahi et al. (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991, 490-496) beschriebene Methodik unter Verwendung von Columbia-agar (Oxoid) und bei einer Wachstumsperiode von 4 Tagen untersucht. Für die untersuchten Verbindungen ergaben sich hierbei die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten MIC-Werte (die angegebenen Nummern der Verbindungen stimmen mit den Nummern der Beispiele überein).

Verbindung	MIC-Wert
Nr.	($\mu\text{g/ml}$)
3	≤ 10
4	≤ 10
5	≤ 10
6	≤ 10
7	≤ 10
10	≤ 10
12	≤ 10
13	≤ 10
18	≤ 10

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

R1 C_nH_{2n} -A darstellt, wobei

A Wasserstoff (H), 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl (COOH), 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl (CONH₂), Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, Phenyl, 1-4C-Alkoxy, Cyan, Carboxyl (COOH), 1-4C-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiertes Phenyl bedeutet und

n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 2-4C-Alkenyl, 2-4C-Alkynyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Amino oder Cyanmethyl bedeutet,

R4 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,

R5 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,

m die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet und

X^\ominus ein geeignetes Anion darstellt,

und die Salze (Betaine) der Carbonsäuren, wobei R1 nicht Methyl bedeutet, wenn R2 Methyl, R3 Cyanmethyl, m die Zahl 1 und R4 und R5 Wasserstoff (H) bedeuten.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 C_nH_{2n} -A darstellt, wobei

A Wasserstoff (H), Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, Phenyl, 1-4C-Alkoxycarbonyl und Trifluormethyl substituiertes Phenyl bedeutet und

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl, 3-4C-Alkynyl oder Cyanmethyl bedeutet,

R4 Wasserstoff (H) bedeutet,

R5 Wasserstoff (H) bedeutet,

m die Zahl 1 bedeutet und

X^\ominus ein geeignetes Anion darstellt,

wobei R1 nicht Methyl bedeutet, wenn R2 Methyl und R3 Cyanmethyl bedeutet.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

R1 C_nH_{2n} -A darstellt, wobei

A Wasserstoff (H), Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, Phenyl, 1-4C-Alkoxy, Cyan, 1-4C-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiertes Phenyl bedeutet und

n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 1-4C-Alkyl, 3-4C-Alkynyl, Hydroxy-1-4C-alkyl oder Cyanmethyl bedeutet,

R4 Wasserstoff (H) bedeutet,

R5 Wasserstoff (H) bedeutet,

m die Zahl 1 oder 2 bedeutet und

X^\ominus ein geeignetes Anion darstellt,

wobei R1 nicht Methyl bedeutet, wenn R2 Methyl und R3 Cyanmethyl bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

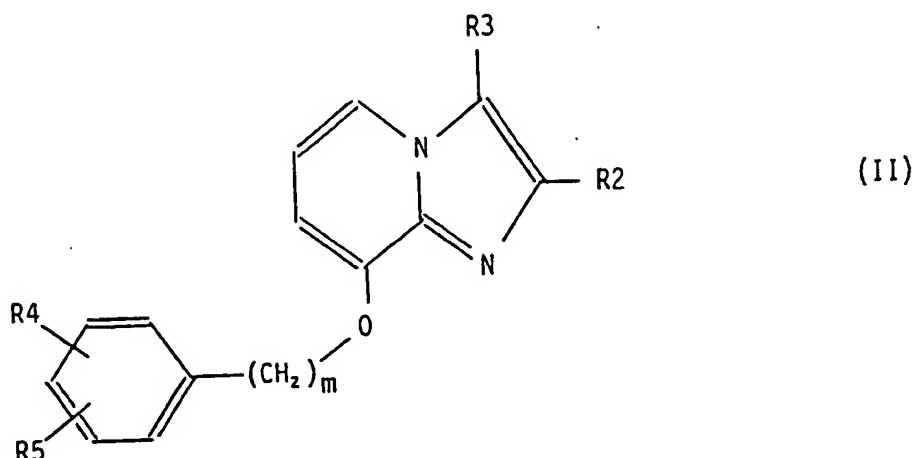
R1 C_nH_{2n} -A darstellt, wobei

A Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy, Cyan, Methoxycarbonyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiertes Phenyl bedeutet und

n die Zahl 1 oder 2 bedeutet,

- R2 Methyl oder Ethyl bedeutet,
 R3 Methyl, Propinyl, Hydroxymethyl oder Cyanmethyl bedeutet,
 R4 Wasserstoff (H) bedeutet,
 R5 Wasserstoff (H) bedeutet,
 m die Zahl 1 bedeutet und
 X^{\ominus} ein geeignetes Anion darstellt.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II,



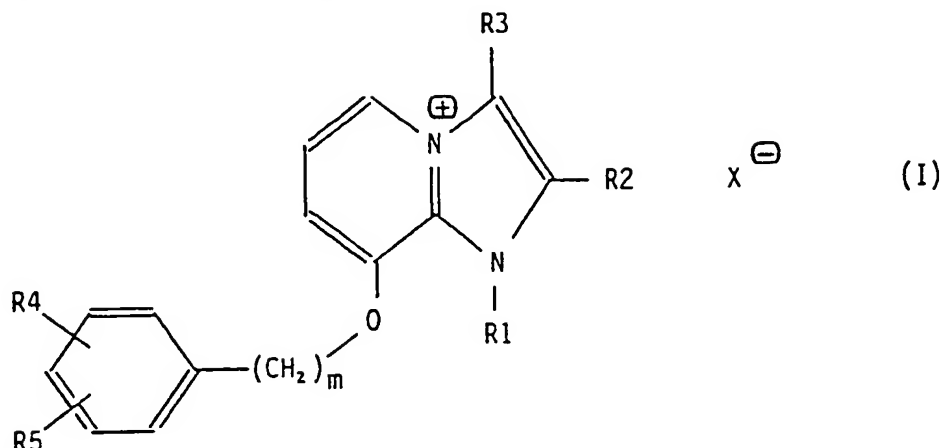
worin R2, R3, R4, R5 und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel III,



worin R1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und X die kovalent gebundene Form des geeigneten Anions X^{\ominus} darstellt, umgesetzt, und daß man gewünschtenfalls anschließend erhaltene Verbindungen I in ihre Salze überführt, oder daß man gewünschtenfalls anschließend aus erhaltenen Salzen der Verbindungen I die Verbindungen I freisetzt.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze.

7. Anwendung von Verbindungen der Formel I



worin

R1 C_nH_{2n} -A darstellt, wobei

A Wasserstoff (H), 1-4C-Alkylcarbonyl, Carboxyl (COOH), 1-4C-Alkoxycarbonyl, Carbamoyl (CONH₂), Naphthyl, Phenyl oder durch einen oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Gruppe Halogen, 1-4C-Alkyl, Phenyl, 1-4C-Alkoxy, Cyan, Carboxyl (COOH), 1-4C-Alkoxycarbonyl, Trifluormethyl und Trifluormethoxy substituiertes Phenyl bedeutet und

n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R2 1-4C-Alkyl bedeutet,

R3 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 2-4C-Alkenyl, 2-4C-Alkynyl, Hydroxy-1-4C-alkyl, Amino oder Cyanmethyl bedeutet,

R4 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,

R5 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy oder Halogen bedeutet,

m die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet und

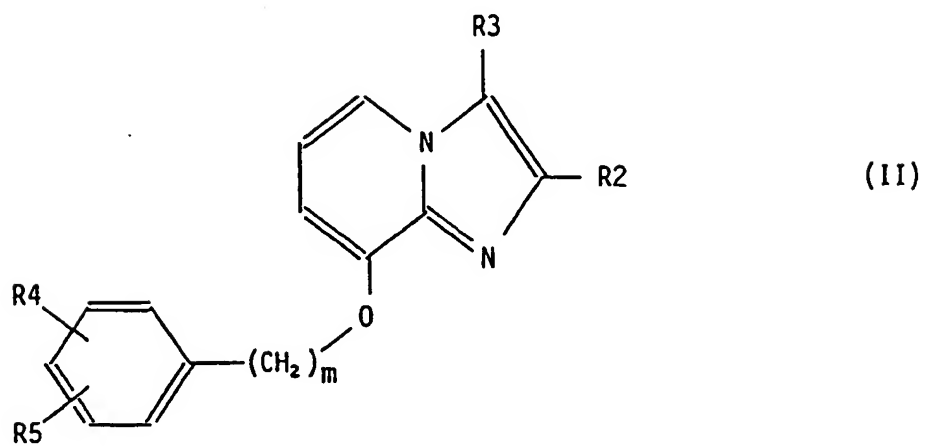
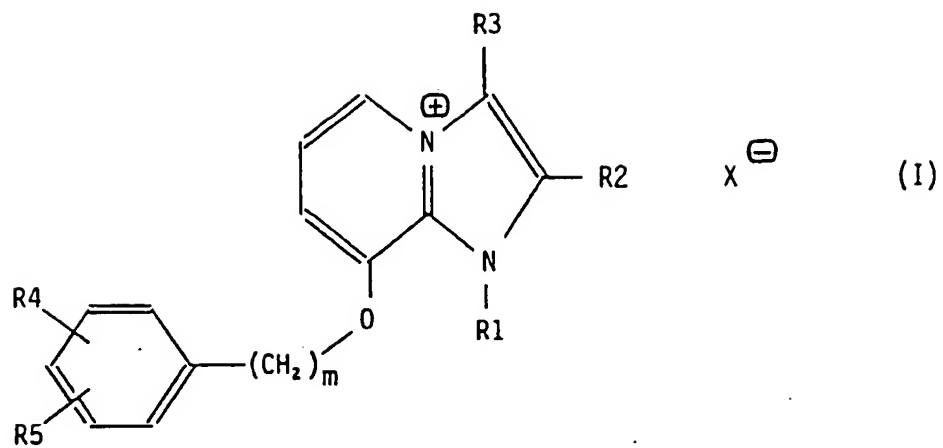
X[⊖] ein geeignetes Anion darstellt,

und den pharmakologisch verträglichen Salzen (Betainen) der Carbonsäuren bei der Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7 und den pharmakologisch verträglichen Salzen (Betainen) der Carbonsäuren zur Herstellung von Arzneimitteln für die Bekämpfung von Helicobacter-Bakterien.

9. Anwendung gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Helicobacter-Bakterien um Helicobacter pylori handelt.

10. Verwendung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Helicobacter-Bakterien um Helicobacter pylori handelt.



PC1/EP 94/01218

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 C07D471/04 A61K31/44 //(C07D471/04,235:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 5 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY vol. 37, no. 11, 1988, GB pages 2231 - 2236 D. J. KEELING ET AL 'SCH 28080 is a lumenally acting, potassium site inhibitor of the gastric proton-potassium ATPase' see page 2231 - page 2232 ---	1,7
A	EP,A,0 033 094 (SCHERING CORPORATION) 5 August 1981 cited in the application see page 1; claim 1 -----	1,7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 August 1994

Date of mailing of the international search report

12.08.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 C07D471/04 A61K31/44 //(C07D471/04,235:00,221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 5 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY Bd. 37, Nr. 11, 1988, GB Seiten 2231 - 2236 D. J. KEELING ET AL 'SCH 28080 is a lumenally acting, potassium site inhibitor of the gastric proton-potassium ATPase' siehe Seite 2231 - Seite 2232 ----	1,7
A	EP,A,0 033 094 (SCHERING CORPORATION) 5. August 1981 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1; Anspruch 1 -----	1,7

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. August 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

12.08.94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Voyiazoglou, D

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0033094	05-08-81	AU-B- 540840	06-12-84
		AU-A- 6633781	30-07-81
		CA-A- 1167845	22-05-84
		JP-A- 56113782	07-09-81
		OA-A- 6727	30-06-82
